

УДК 577.175.82

# Влияние дофамина, секретлируемого мозгом в общую систему циркуляции, на синтез пролактина гипофизом в онтогенезе

Ю. О. Никишина<sup>1</sup>, А. Я. Сапронова<sup>1\*</sup>, М. В. Угрюмов<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, 119334, Москва, ул. Вавилова, 26<sup>2</sup>Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», 101000, Москва, Мясницкая ул., 20

\*E-mail: anna\_sapronova@mail.ru; mugrumov@mail.ru

Поступила в редакцию 09.12.2015

Принята к печати 14.04.2016

**РЕФЕРАТ** Исследование направлено на изучение эндокринной функции мозга в процессе развития организма. Ранее в нашей лаборатории было показано, что источником дофамина в общей системе циркуляции у крыс до формирования гематоэнцефалического барьера является головной мозг. В представленной работе получены прямые доказательства того, что дофамин, секретлируемый мозгом непосредственно в общую систему циркуляции в этот период онтогенеза, ингибирует секрецию пролактина лактотрофами гипофиза. Полученные результаты создают основу для принципиально нового понимания роли мозга в нейроэндокринной регуляции развития и функционирования периферических органов-мишеней, в данном случае – гипофиза.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** гематоэнцефалический барьер, гипофиз, дофамин, мозг, онтогенез, пролактин.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; 6-ГДА – 6-гидроксидофамин; ДА – дофамин; ДАА – декарбоксилаза ароматических аминокислот; ПРЛ – пролактин; ТГ – тирозингидроксилаза; L-ДОФА – L-диоксифенилаланин.

## ВВЕДЕНИЕ

У взрослых животных головной мозг и особенно гипоталамус являются центральным звеном системы нейроэндокринной регуляции важнейших функций и поддержания постоянства внутренней среды организма. Особое внимание привлекают формирование и функционирование нейроэндокринной системы регуляции в онтогенезе, поскольку в процессе развития гипоталамические нейрогормоны и гормоны эндокринных желез контролируют не столько функциональную активность органов-мишеней, сколько их развитие. В последнем случае действие этих сигнальных молекул носит необратимый (импринтинговый, морфогенетический) характер [1–3]. Согласно сложившейся к концу 1980-х годов концепции, до своего полного созревания, т.е. до формирования межнейронных синаптических связей и гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), мозг не участвует в нейроэндокринной регуляции периферических органов. Только после окончательной дифференцировки нейронов и установления синаптической нейротрансмиссии он берет под свой контроль гипофиз, а через него и все остальные эндокринные железы [4, 5].

В последние годы представления о роли мозга в нейроэндокринной регуляции в онтогенезе претерпели существенные изменения. При анализе опубликованных данных и результатов собственных исследований в нашей лаборатории было замечено, что нейроны начинают синтезировать и выделять сигнальные молекулы задолго до формирования межнейронных синаптических связей и ГЭБ [6–8]. Это наблюдение позволило сформулировать гипотезу, согласно которой до формирования ГЭБ мозг функционирует как эндокринный орган, выделяя в общую систему циркуляции физиологически активные вещества и влияя таким образом на развитие и функционирование периферических органов и клеток-мишеней [8].

В данной гипотезе можно выделить два основных положения:

1) мозг является источником сигнальных молекул в общей системе циркуляции с момента образования нейронов и до окончательного формирования синаптических связей и закрытия ГЭБ;

2) сигнальные молекулы, секретлируемые мозгом в общую систему циркуляции в данный период онто-

генеза, способны оказывать прямое парааденогипофизарное эндокринное влияние на периферические органы-мишени.

Первое положение гипотезы нашло подтверждение в работах нашей лаборатории. На модели обратимого специфического ингибирования синтеза катехоламинов в мозге неонатальных животных [9] получены прямые доказательства того, что в раннем постнатальном периоде, еще до формирования ГЭБ, мозг является источником дофамина в общей системе циркуляции.

В ходе проверки справедливости второго положения в экспериментах *in vitro* и *ex vivo* в нашей лаборатории получены данные, согласно которым дофамин в той концентрации, в которой он находится в общей системе циркуляции, оказывает ингибирующее влияние на выделение пролактина лактотрофами гипофиза [10].

У взрослых животных нейроэндокринная регуляция осуществляется в основном через гипоталамо-гипофизарную портальную систему циркуляции. В перинатальном периоде развития крыс в отсутствие ГЭБ теоретически регуляция может осуществляться как через портальную, так и через общую систему циркуляции. Однако до сих пор не получены данные о вкладе каждого из путей в нейроэндокринную регуляцию функционирования и развития периферических органов. Ответ на данный вопрос принципиально важен не только для доказательства эндокринной функции мозга, но и для понимания развития и функционирования системы нейроэндокринной регуляции в онтогенезе.

В связи с этим цель нашей работы состояла в изучении влияния дофамина, секретлируемого мозгом в общую систему циркуляции, на синтез пролактина гипофизом в онтогенезе. На модели хронического специфического выключения синтеза дофамина в мозге неонатальных крыс с помощью нейротоксина 6-гидроксидофамина мы попытались оценить:

1) морфофункциональное состояние дофаминергических нейронов тубероинфундибулярной системы мозга;

2) эндокринное влияние дофамина мозгового происхождения через общую систему циркуляции на синтез и выделение пролактина лактотрофами гипофиза.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### Животные, эксперименты

В работе использовали 90 самцов крыс Вистар на второй день постнатального развития (П2). Для получения модели хронического специфического выключения синтеза ДА в мозге крысам в боковые желудочки

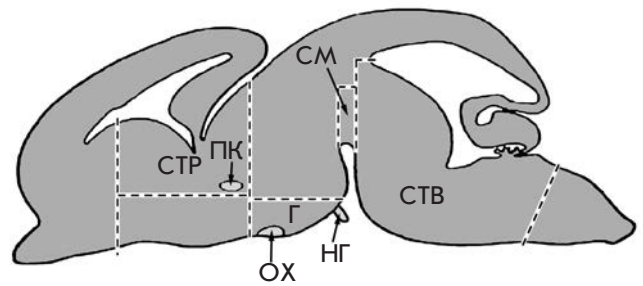


Рис. 1. Схема выделения структур мозга после введения нейротоксина. СТР – стриатум, ПК – передняя комиссура, Г – медиобазальный гипоталамус, НГ – ножка гипофиза, СМ – средний мозг, СТВ – ствол мозга, ОХ – оптическая хиазма

мозга стереотаксически вводили 100 мкг 6-гидроксидофамина (6-ГДА, Sigma, США) – специфический нейротоксин катехоламинергических нейронов, а контрольным животным – 0.9% NaCl [11]. Для того чтобы вызвать избирательную гибель только дофаминергических нейронов и сохранить норадренергические, за 30 мин до введения 6-ГДА подкожно вводили 25 мг/кг десметилимипромина (ДМИ) – ингибитор обратного захвата норадреналина и, следовательно, 6-ГДА в норадренергические нейроны. Через 72 ч после инъекции 6-ГДА у крыс под наркозом (хлоралгидрат, 400 мг/кг, Sigma, США) выделяли отделы мозга согласно рис. 1. Образцы замораживали в жидком азоте и хранили при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$  до проведения высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭЖХ-ЭД).

Для определения активности тирозингидроксилазы (ТГ) через 72 ч после стереотаксической инъекции 6-ГДА и за 30 мин до получения образцов всем животным (опытным и контрольным) внутрибрюшинно вводили ингибитор декарбоксилазы ароматических аминокислот (ДАА) – 3-дигидроксибензилгидразин (NSD-1015, Sigma, США) в концентрации 100 мг/кг веса тела [12]. Затем под наркозом выделяли медиобазальный гипоталамус и остальную часть мозга. Активность ТГ в собранных образцах оценивали по накоплению *L*-диоксифенилаланина (*L*-ДОФА), измеренному с помощью ВЭЖХ-ЭД.

Количество моно- и биферментных нейронов в аркуатном ядре крыс оценивали иммуногистохимическим методом. С этой целью через 72 ч после стереотаксической инъекции 6-ГДА проводили транскардиальную перфузию сначала 0.02 М фосфатно-солевым буфером (ФСБ, pH 7.2–7.4) в течение 10–15 мин, а затем охлажденным (до  $+4^{\circ}\text{C}$ ) 4% параформальдегидом на 0.2 М фосфатном буфере (pH 7.3) в течение 15 мин. Затем выделяли мозг и проводили

постфиксацию в 4% параформальдегиде в течение 12 ч при +4°C. После этого мозг промывали в 0.02 М ФСБ (3 раза по 15 мин), инкубировали в 20% сахарозе в течение 24 ч при +4°C и замораживали в гексане при -40°C. До проведения иммуногистохимического анализа образцы хранили в кельвинаторе при -70°C.

У животных под наркозом собирали кровь из сердца, центрифугировали (7000 об/мин, 20 мин, +4°C), а затем в плазме крови иммуноферментным методом определяли пролактин (ПРЛ).

При определении ПРЛ в ткани гипофиза гормон предварительно экстрагировали в 0.05 М карбонатно-бикарбонатном буфере [10].

Содержание мРНК ПРЛ определяли в передней доле гипофиза, выделенной после стереотаксических инъекций. Каждая проба содержала материал от трех крыс. До выделения РНК образцы хранили в кельвинаторе при -70°C.

### Высокоэффективная жидкостная хроматография

Содержание катехоламинов и метаболитов в ткани мозга определяли при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ с электрохимической детекцией [11].

### Иммуногистохимия

ТГ и ДАА выявляли на срезах медиобазального гипоталамуса толщиной 20 мкм, приготовленных на криостате и монтированных на стекла. Срезы последовательно инкубировали с: (а) 3% бычьим сывороточным альбумином (Sigma, США) и 0.3% Triton X-100 (Sigma, США) на 0.02 М ФСБ в течение 30 мин при +20°C; (б) 1% лаурилсульфатом натрия (SDS, Sigma, США) на 0.02 М ФСБ в течение 3 мин при +20°C; (в) поликлональными антителами овцы к ТГ (1 : 700) (Chemicon, США) и поликлональными антителами кролика к ДАА (1 : 300) (Abscam, США) на 0.02 М ФСБ, содержащем 1% бычий сывороточный альбумин и 0.1% Triton X-100 в течение 24 ч при +20°C; (г) с FITC-конъюгированными антителами осла против гамма-глобулинов овцы (1 : 40) (FITC antisheep, Sigma, США) и Cy3-конъюгированными антителами козы против гамма-глобулинов кролика (1 : 500) (CY3 antirabbit, Sigma, США) на 0.02 М ФСБ в течение 2 ч при +20°C. После каждой инкубации, кроме последней, срезы отмывали в 0.02 М ФСБ в течение 15 мин. После последней инкубации срезы промывали в 0.02 М ФСБ в течение 1 ч, а затем заключали в гидрофильную среду Mowiol (Calbiochem, Германия).

Срезы гипоталамуса после двойного мечения на ТГ и ДАА исследовали с помощью флуоресцентного микроскопа Zeiss Observer Z1, оснащенного фильтрами для FITC (для ТГ), Cy3 (для ДАА), с использованием программного обеспечения AxioVision 4.8.

### Иммуноферментный анализ

Содержание ПРЛ в ткани передней доли гипофиза, образцах плазмы определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов SPiBio-Rat Prolactin EIA Kit (Bertin Pharma, Франция).

### ПЦР в реальном времени

Суммарную РНК выделяли с применением TRI Reagent (Sigma, США) согласно протоколу производителя. Для удаления примеси геномной ДНК выделенную РНК обрабатывали ДНКазой (Fermentas, США). РНК переосаждали в 4 М LiCl, концентрацию РНК измеряли на спектрофотометре Nanodrop 8000 (Thermo Scientific, США). κДНК синтезировали с использованием обратной транскриптазы M-MLV и гексамерных олигонуклеотидов (Fermentas, США).

ПЦР в реальном времени проводили на автоматическом амплификаторе 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США) с использованием смеси qPCRmix-HS SYBR+ROX (Fermentas, США) и специфических олигонуклеотидов («Литех», Россия): смысловая последовательность 5'-АТАGATGATTGGGAGGGGAAGAG-3'; антисмысловая последовательность 5'-САТСАТСАGСАGGAAGAGTGTC-3'. Значения, полученные для каждого образца, нормировали на экспрессию гена «домашнего хозяйства» *GAPDH*. Уровень экспрессии гена *GAPDH* определяли с использованием праймеров: смыслового - 5'-СТGACATGCCGCTGGAGAAA-3' и антисмыслового - 5'-TGGAAGAATGGGAGTTGCTGTTGA-3'.

Относительную экспрессию гена рассчитывали методом ΔΔCt с учетом эффективности ПЦР. Эффективность ПЦР определяли методом построения стандартных кривых [13].

### Статистическая обработка

Статистическую обработку данных выполняли при помощи интегрированных программ GraphPad Prism Version 6.0 для Windows (GraphPad Software, США). Данные представлены в виде: среднее арифметическое ± средняя ошибка среднего (M ± m). Статистическую значимость результатов определяли с использованием параметрического *t*-критерия Стьюдента (*t*-тест) и непараметрического *U*-критерия Манна-Уитни (*U*-тест).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Концентрация дофамина в различных отделах мозга

Через 72 ч после введения 6-ГДА концентрация ДА в стриатуме снижалась на 92%, в среднем мозге

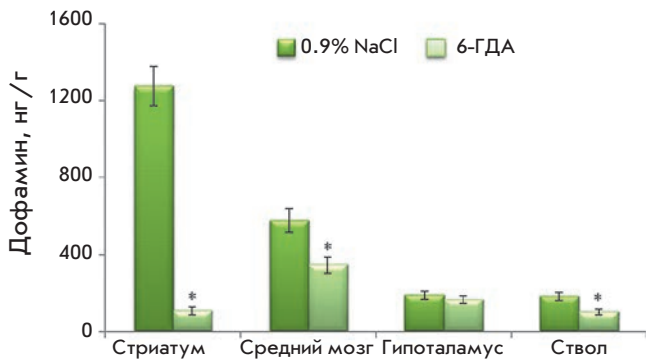


Рис. 2. Концентрация дофамина в различных областях мозга через 72 ч после стереотаксического введения 100 мкг 6-ГДА в боковые желудочки мозга на фоне подкожного введения 25 мг/кг ДМИ; в контроле вводили 25 мг/кг ДМИ и 0.9% NaCl. \* – Статистически значимые различия между контролем и опытом

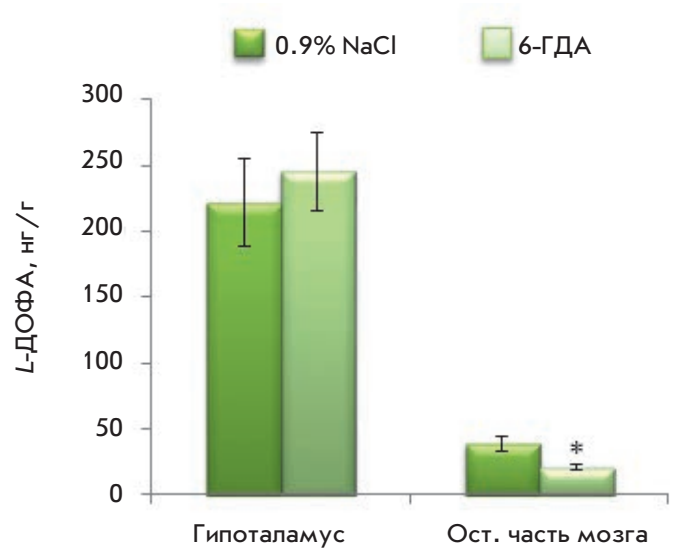


Рис. 3. Активность тирозингидроксилазы, оцениваемая по накоплению дигидроксифенилаланина (L-ДОФА) через 30 мин после введения ингибитора ДАА – NSD 1015, в гипоталамусе и остальной части мозга на модели хронического ингибирования синтеза дофамина в мозге с помощью 6-ГДА. \* – Статистически значимые различия между контролем и опытом

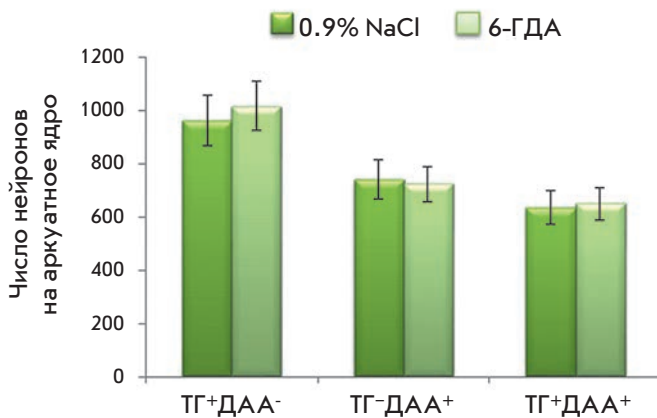


Рис. 4. Количество моноферментных ТГ<sup>+</sup>ДАА<sup>-</sup>, моноферментных ТГ<sup>-</sup>ДАА<sup>+</sup> и биферментных ТГ<sup>+</sup>ДАА<sup>+</sup> нейронов в аркуатном ядре через 72 ч после введения 100 мкг 6-ГДА в боковые желудочки мозга на фоне системного введения 25 мг/кг ДМИ; в контроле вводили 25 мг/кг ДМИ и 0.9% NaCl

на 40%, в стволе на 44%. В то же время в гипоталамусе концентрация ДА не менялась по сравнению с контролем (рис. 2).

#### Активность ТГ в различных отделах мозга

Активность ТГ оценивали по уровню накопления L-ДОФА после введения ингибитора ДАА – NSD 1015. При моделировании дефицита синтеза ДА в мозге неонатальных крыс концентрация L-ДОФА в гипоталамусе не менялась по сравнению с контролем, в то время как в остальной части мозга наблюдалось ее статистически значимое снижение (рис. 3).

#### Количество моно- и биферментных нейронов в аркуатном ядре

Через 72 ч после введения 6-ГДА в боковые желудочки мозга крыс количество моноферментных ТГ<sup>+</sup>ДАА<sup>-</sup>, моноферментных ТГ<sup>-</sup>ДАА<sup>+</sup> и биферментных ТГ<sup>+</sup>ДАА<sup>+</sup> нейронов в аркуатном ядре не менялось по сравнению с контролем (рис. 4, 5)

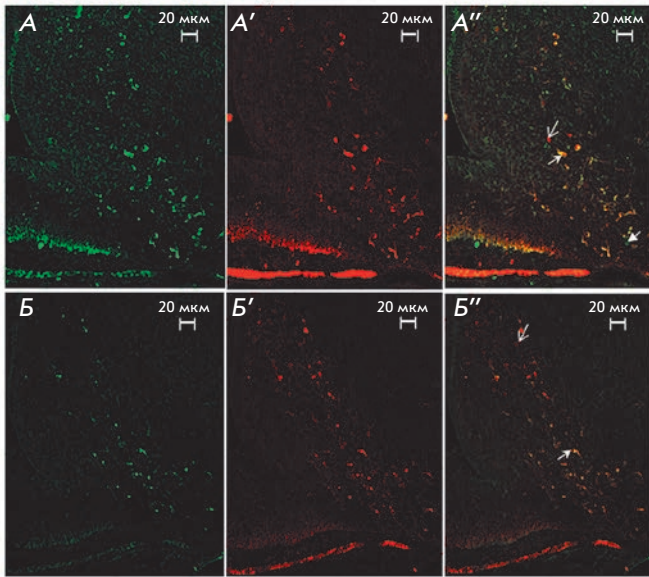
#### Пролактин в гипофизе и плазме крови

Через 72 ч после введения 100 мкг 6-ГДА в боковые желудочки мозга крыс концентрация пролактина в плазме крови статистически значимо увеличивалась на 70%, а в гипофизе на 48%. В то же время содержание мРНК пролактина в гипофизе увеличилось в 2.5 раза (рис. 6).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

У взрослых животных ДА, поступающий из гипоталамуса к гипофизу, регулирует функционирование периферических мишеней только через портальную систему циркуляции. В то же время согласно нашей гипотезе у неонатальных животных ДА в отсутствие ГЭБ может также поступать из всех популяций нейронов непосредственно в общую систему циркуляции. Ранее в экспериментах *in vitro* мы показали, что дофамин в той концентрации, в которой он со-





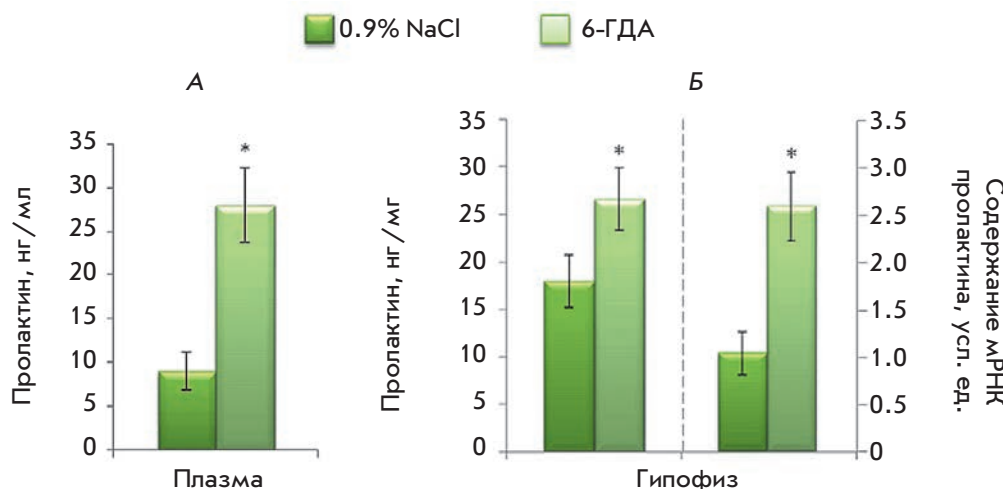
**Рис. 5.** Флуоресцентная микроскопия. Изображения нейронов аркуатного ядра, меченных по тирозингидроксилазе (А, Б), декарбоксилазе ароматических аминокислот (А', Б') и совмещенное изображение (А'', Б'') в контроле (А, А', А'') и после стереотаксического введения 6-ГДА (Б, Б', Б''). Стрелками отмечены нейроны разного фенотипа

держится в периферической крови неонатальных крыс, ингибирует секрецию пролактина гипофизом [10, 14]. Однако в условиях *in vivo* лактотрофы находятся под постоянным тоническим воздействием ДА, тогда как в условиях *in vitro* клетки гипофиза долгое время содержатся в среде без ДА, что, по мнению некоторых ученых, может качественно менять физиологию клетки [15]. Кроме того, этот подход

не позволяет однозначно сказать, что регуляция осуществляется именно через общую систему циркуляции, так как концентрации ДА в периферической и портальной крови на данном этапе онтогенеза могут быть сопоставимыми.

Анализ опубликованных данных позволил нам предположить, что эту проблему можно решить путем ингибирования синтеза ДА в мозге с помощью 6-ГДА – специфического нейротоксина катехоламинергических нейронов, который попадает в клетку с помощью специфических переносчиков ДА и норадреналина и ингибирует процесс окислительного фосфорилирования [16].

В связи с тем, что уровень экспрессии мембранного переносчика дофамина в нейронах медиобазального гипоталамуса достаточно низкий и механизмы захвата у неонатальных животных развиты еще достаточно слабо [17, 18], мы предположили, что использование 6-ГДА при моделировании дефицита ДА в мозге неонатальных крыс позволит нам разобщить описанные выше пути регуляции функциональной активности лактотрофов гипофиза. В связи с этим нами разработана модель специфического выключения синтеза дофамина в мозге новорожденных крыс. В этой модели уровень дофамина в мозге снижался на 54%, при этом в плазме крови снижение было еще более резким (70%) [11]. На основании имеющихся данных нельзя сделать однозначный вывод о том, что эффекты, которые будут наблюдаться на модели, обусловлены только ДА, поступающим из мозга в общую систему циркуляции. Для того чтобы оценить, влияет ли нейротоксин на ДА-синтезирующие нейроны медиобазального гипоталамуса, мы, в первую очередь, определили содержание ДА и его метаболитов в этой области после введения 6-ГДА. Показано, что в нашей модели уровень ДА в медиобазальном



**Рис. 6.** Концентрация пролактина в плазме крови (А) и концентрация пролактина и содержание его мРНК в гипофизе (Б) через 72 ч после введения 100 мкг 6-ГДА в боковые желудочки мозга на фоне системного введения 25 мг/кг ДМИ; в контроле вводили 25 мг/кг ДМИ и 0.9% NaCl. \* – Статистически значимые различия между контролем и опытом

гипоталамусе не меняется по сравнению с контролем, в то время как в стриатуме, среднем мозге и стволе снижается статистически значимо. Эти данные можно рассматривать как интегральный показатель того, что секреторная активность гипоталамуса не меняется под действием токсина.

ДА синтезируется из аминокислоты тирозина с помощью двух ферментов: ТГ и ДАА. В данной цепи реакций скоростью лимитирующим этапом является синтез *L*-ДОФА из тирозина под действием ТГ [19]. Поэтому в качестве прямого показателя синтеза ДА в нашей модели мы оценивали активность ТГ, определяя накопление *L*-ДОФА в медиобазальном гипоталамусе после ингибирования второго фермента синтеза ДА – ДАА. Оказалось, что уровень *L*-ДОФА в данной области не менялся по сравнению с контролем, т.е. активность ТГ не меняется под действием нейротоксина. В то же время в остальной части мозга концентрация *L*-ДОФА снижалась в 2 раза по сравнению с контролем.

Степень дегенерации нейронов мозга под действием 6-ГДА оценивают в основном методом иммуногемечения по ТГ. Однако известно, что, помимо истинно ДАергических нейронов, экспрессирующих оба фермента синтеза ДА, существуют также нейроны, содержащие только один из ферментов [20–22]. В нашей лаборатории ранее было показано, что в аркуатном ядре у крыс в перинатальном периоде развития число моноферментных нейронов значительно превышает число биферментных. Так, на Э21 количество моноферментных нейронов в этой области составляет 99%, а биферментных всего 1%. На стадии П9 биферментные нейроны составляют 38% [23]. При этом показано, что моноферментные нейроны способны осуществлять совместный синтез ДА [24, 25]. Кроме того, при функциональной недостаточности тубероинфундибулярной системы гипоталамуса, вызванной введением в мозг 6-ГДА, у взрослых животных увеличивается число как ТГ-, так и ДАА-содержащих моноферментных нейронов [26]. По-видимому, такая реакция представляет собой проявление компенсаторных процессов. В связи с этим на модели дефицита ДА мы оценили количество нейронов в аркуатном ядре с помощью двойного иммуногемечения по ТГ и ДАА. Оказалось, что количество биферментных, моноферментных ТГ-содержащих и моноферментных ДАА-содержащих нейронов не менялось по сравнению с контролем.

Таким образом, мы получили доказательство того, что специфическое выключение синтеза ДА в мозге с помощью нейротоксина 6-ГДА не меняет морфо-

функциональное состояние медиобазального гипоталамуса. Это означает, что если на этой модели будут наблюдаться изменения в синтезе ПРЛ, то они будут обусловлены влиянием ДА исключительно через общую систему циркуляции.

В следующей серии экспериментов мы оценили влияние ДА, секретлируемого мозгом в общую систему циркуляции, на синтез пролактина гипофизом. Ранее в нашей лаборатории было показано, что ингибиторное влияние ДА на секрецию пролактина впервые обнаруживается на Э21 [27], т.е. в анализируемый период этот механизм должен быть достаточно зрелым. Оказалось, что при снижении уровня ДА в плазме крови на 73% концентрация ПРЛ увеличилась на 70%. Этот показатель характеризует уровень выделения ПРЛ лактотрофами гипофиза. Столь значительное увеличение концентрации ПРЛ в плазме в ответ на снижение концентрации ДА говорит о том, что дофамин, секретлируемый мозгом в общую систему циркуляции, оказывает ингибирующее влияние на выделение пролактина лактотрофами гипофиза. При этом концентрация ПРЛ в гипофизе увеличивается на 48%. По-видимому, ДА, поступающий к гипофизу через общую систему циркуляции, не только ингибирует выделение ПРЛ, но и влияет на его синтез. Чтобы подтвердить влияние ДА на синтез ПРЛ в нашей модели, мы оценили уровень мРНК ПРЛ. Оказалось, что уровень экспрессии мРНК ПРЛ в гипофизе животных с дефицитом ДА в 2.5 раза выше, чем в контроле.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нам удалось показать, что в раннем постнатальном периоде до формирования ГЭБ ДА, выделяемый мозгом в общую систему циркуляции, оказывает ингибирующее влияние на синтез и выделение ПРЛ лактотрофами гипофиза. Согласно нашей гипотезе об эндокринной функции мозга до формирования ГЭБ в раннем постнатальном периоде возможны два пути дофаминовой регуляции секреции ПРЛ гипофизом: ДАергическими нейронами гипоталамуса через портальную систему циркуляции и другими популяциями ДАергических нейронов через общую систему циркуляции. Можно предположить, что на протяжении исследуемого нами периода онтогенеза регуляция функционирования лактотрофов гипофиза через общую систему циркуляции вносит существенный вклад в регуляцию секреции ПРЛ. ●

*Работа поддержана Российским научным фондом (грант № 14-15-01122).*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gorski R.A., Lakoski J.M., Perez-Polo J.R., Rassin D.K., Gustavson C.R., Watson C.S. Neural control of reproductive function. New York: Alan R. Liss Inc., 1988. P. 33–44.
2. Lauder J.M. // Trends Neurosci. 1993. V. 16. № 6. P. 233–240.
3. Ugrumov M.V. // Int. J. Dev. Biol. 1997. V. 41. P. 809–816.
4. Fuse Y. // Reprod. Fertil. Dev. 1996. V. 8. № 1. P. 1–21.
5. O'shaughnessy P., Baker P., Sohnius U., Haavisto A. // Endocrinology. 1998. V. 139. № 3. P. 1141–1146.
6. Borisova N.A., Sapronova A.Y., Proshlyakova E.V., Ugrumov M.V. // Neuroscience. 1991. V. 43. № 1. P. 223–229.
7. Ugrumov M.V., Popov A.P., Vladimirov S.V., Kasmambetova S., Novodjilova A.P., Tramu G. // Neuroscience. 1994. V. 58. P. 161–165.
8. Ugrumov M.V. // Neurochem. Res. 2010. V. 35. № 6. P. 837–850.
9. Сайфетярова Ю.Ю., Дегтярева Е.А., Сапронова А.Я., Угрюмов М.В. // Нейрохимия. 2011. Т. 28. № 3. С. 192–199.
10. Сайфетярова Ю.Ю., Сапронова А.Я., Угрюмов М.В. // ДАН. 2012. Т. 443. № 6. С. 1–4.
11. Зубова Ю.О., Сайфетярова Ю.Ю., Сапронова А.Я., Угрюмов М.В. // ДАН. 2014. Т. 454. № 4. С. 481–484.
12. Carlsson A., Lindqvist M. // J. Neural Transmission. 1973. V. 34. № 2. P. 79–91.
13. Bookout A.L., Cummins C.L., Mangelsdorf D.J., Pesola J.M., Kramer M.F. // Curr. Protocols Mol. Biol. 2006. P. 15.8.1–15.8.28.
14. Бондаренко Н.С., Зубова Ю.О., Сапронова А.Я., Волина Е.В., Угрюмов М.В. // Бюл. экп. биологии и медицины. 2015. Т. 159. № 3. С. 268–273.
15. Ben-Jonathan N., Hnasko R. // Endocrine Rev. 2001. V. 22. № 6. P. 724–763.
16. Blum D., Torch S., Lambeng N., Nissou M.F., Benabid A.L., Sadoul R., Verna J.M. // Progress Neurobiol. 2001. V. 65. № 2. P. 135–172.
17. Yokoyama C., Okamura H., Ibata Y. // Brain Res. Bull. 1993. V. 30. № 5. P. 551–559.
18. Elsworth J.D., Roth R.H. // Exp. Neurol. 1997. V. 144. № 1. P. 4–9.
19. Nagatsu T., Sawada M. // Cell. Mol. Neurobiol. 2006. V. 26. № 4–6. P. 779–800.
20. Meister B., Hökfelt T., Steinbusch H.W., Skagerberg G., Lindvall O., Geffard M., Cuello A.C., Goldstein M. // J. Chem. Neuroanat. 1987. V. 1. № 1. P. 59–64.
21. Okamura H., Kitahama K., Nagatsu I., Geffard M. // Neurosci. Lett. 1988. V. 95. № 1. P. 347–353.
22. Ugrumov M.V. // Adv. Pharmacol. 2013. V. 68. P. 37–91.
23. Ershov P.V., Ugrumov M.V., Calas A., Makarenko I.G., Krieger M., Thibault J. // J. Chem. Neuroanat. 2002. V. 24. № 2. P. 95–107.
24. Ugrumov M.V., Melnikova V.I., Lavrentyeva A.V., Kudrin V.S., Rayevsky K.S. // Neuroscience. 2004. V. 124. № 3. P. 629–635.
25. Ugrumov M., Taxi J., Pronina T., Kurina A., Sorokin A., Sapronova A., Calas A. // Neuroscience. 2014. V. 277. P. 45–54.
26. Ershov P.V., Ugrumov M.V., Calas A., Krieger M., Thibault J. // J. Chem. Neuroanat. 2005. V. 30. № 1. P. 27–33.
27. Melnikova V.I., Orosco M., Rouch C., Calas A., Nicolaidis S., Proshlyakova E.V., Sapronova A.Y., Ugrumov M.V. // Eur. J. Endocrinol. 1998. V. 139. № 3. P. 337–342.